

DES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES

Dans les Cirrhoses du Foie

— ENTÉRORRAGIES EXPÉRIMENTALES —

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 6 Décembre 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

AIMÉ GAUTHIER

Né le 19 Avril 1873, à Baurepaire (Isère).

Élève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1895

DES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES

Dans les Cirrhoses du Foie

— ENTÉRORRAGIES EXPÉRIMENTALES —

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 6 Décembre 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

AIMÉ GAUTHIER

Né le 19 Avril 1873, à Baurepaire (Isère).

Élève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1895

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. Doyen.
LÉPINE. Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNÉ

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	{ MM. LÉPINE.
	BONDET.
Cliniques chirurgicales.	{ OLLIER.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Zoologie et Anatomie comparée.	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne.	TEISSIER.
Pathologie externe.	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales.	MAYET.
Anatomie pathologique.	TRIPPIER
Médecine opératoire.	POLLOSSON (MAURICE)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale.	LACASSAGNE.
Hygiène.	BARD.
Thérapeutique.	SOULIER.
Pharmacie.	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (Aug.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM. BEAUVISAGE.	MM. GANGOLPHE.	MM. ROUX.	MM. SIRAUD.
CONDAMIN	POLLOSSON (Aug.)	COLLET.	DURAND.
COURMONT.	ROCHET.	BOYER.	DOYON.
DEVIC.	ROLLET.	CURTILLET.	BARRAL.
DIDELOT.	ROQUE.	VALLAS.	MOREAU.

M. ETIÉVANT, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TEISSIER, Président ; M. PIERRET, Assesseur ; MM. DEVIC et COURMONT Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

Le Docteur PÉLISSIER-TANON

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Témoignage de profonde affection
et d'inaltérable reconnaissance.

A MON COUSIN ET AMI CAMILLE VIGNAL

Élève à l'École Normale Supérieure ès Lettres

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A mon Président de Thèse

M. LE DOCTEUR TEISSIER

Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Correspondant de l'Académie de Médecine.

A mes Maîtres de la Faculté.

A mes Chefs de l'École du Service de Santé Militaire.

A mes Camarades militaires et civils.

INTRODUCTION

On sait combien sont nombreuses les théories pathogéniques tour à tour émises pour expliquer le mécanisme des hémorragies gastro-intestinales qui viennent, dans certains cas, compliquer l'évolution des cirrhoses hépatiques.

M. le professeur Teissier nous a fait l'honneur de nous proposer de reprendre cette étude en nous fournissant, comme idée directrice, une conception pathogénique nouvelle de ces hémorragies. « Il se pourrait bien, écrit il dans son remarquable rapport au Congrès de Bordeaux, que les substances toxiques non détruites par le foie malade et éliminées en revanche par l'intestin vinssent irriter la muqueuse et y produire des lésions susceptibles d'aboutir plus tard à l'hémorragie. »

Cette hypothèse lui a été suggérée par la fréquence et l'abondance des gastro-entérorragies expérimentales que provoquent les injections de pneumobacilline et de toxine diphtéritique dans le système veineux, soit portal, soit périphérique.

Nous diviserons notre travail en trois parties :

La première aura trait à l'étude clinique des hémorragies gastro-intestinales dans le cours des cirrhoses hépatiques.

Dans notre deuxième partie, nous montrerons qu'il est possible de provoquer des gastro-entérorragies sous la seule influence des injections intra-veineuses de toxines microbiennes. Nous publions quatorze résumés d'expériences réalisées par M. Guinard et relatives à des injections intra-veineuses de pneumobacilline ou de toxine diphtéritique, au cours desquelles on a toujours obtenu des hématémèses et des mélænas très abondants et trouvé à l'autopsie les intestins remplis de sang.

Dans notre troisième partie, nous nous efforcerons tout d'abord de nous rendre compte du mécanisme qui préside à la production de cette variété d'hémorragies expérimentales. Cette étude préalable nous sera d'une grande utilité pour étudier la question infiniment plus complexe de la pathogénie des hémorragies dans le cours des cirrhoses.

Au moment de terminer nos études pour le doctorat, nous sommes heureux de pouvoir affirmer hautement la dette de reconnaissance que nous avons contractée envers nos Maîtres à la Faculté, dans les hôpitaux civils, à l'hôpital militaire.

Nous dédions ces quelques pages à M. le professeur Teissier qui les a inspirées et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce travail inaugural. Au cours de ces dernières années, nous avons assidûment suivi ses cliniques de l'Hôtel-Dieu et ses cours magistraux ; nous avons trouvé auprès de lui, en même temps qu'un enseignement clair, pratique, très original, une complaisance et un dévouement sans bornes, dont nous craignons d'avoir souvent abusé. Nous espérons qu'il voudra bien croire à la sincérité de notre inaltérable et profonde gratitude.

M. Guinard, chargé du cours de thérapeutique générale à l'Ecole vétérinaire a bien voulu nous fournir les parties de ses expériences qui se rapportaient à notre sujet. Il nous a initié à toute une technique qui nous était inconnue et nous regrettons vivement de n'avoir pu poursuivre, sous sa direction éclairée, des recherches expérimentales fort séduisantes. Nous le prions de recevoir, avec nos meilleurs remerciements, l'expression de notre vive sympathie.

M. le professeur Bard, MM. les professeurs agrégés Devic et Auguste Pollosson, M. le Dr Chatain, ex-chef

de clinique médicale à la Faculté, nous ont toujours accueilli avec sympathie; nous sommes heureux de pouvoir les remercier.

Que MM. les médecins-majors de 1^{re} classe, Lemoine, et Hassler qui ont eu la tâche ingrate de diriger nos premières études cliniques veuillent bien, eux aussi, agréer ce faible hommage de notre très profonde reconnaissance.

Enfin, nous n'oublierons pas ceux de nos camarades militaires et civils qui nous ont accordé leur sympathie ou leur amitié; qu'ils nous permettent de leur faire nos meilleurs souhaits pour l'avenir.

DES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES

Dans les Cirrhoses du foie

— ENTÉRORRAGIES EXPÉRIMENTALES —

PREMIÈRE PARTIE

**Etude clinique des hémorragies
gastro-intestinales
dans le cours des cirrhoses hépatiques.**

La littérature médicale nous fournit de nombreuses et très complètes observations d'hémorragies gastro-intestinales dans le cours des cirrhoses hépatiques. Elles ont été réunies, pour la plupart, dans les thèses d'Ahmed-Azmi, de Chautemps, de Dussaussy, de Gaillard, de Four, de Bossu et surtout dans la thèse si souvent citée d'Ehrhardt qui contient à elle seule trente observations détaillées.

Nous avons peu de choses à ajouter à l'histoire clinique de la variété d'hémorragies que nous étudions : aussi la plus grande partie de notre chapitre n'est-elle qu'un résumé des travaux de nos devanciers.

Fréquence. — Il est assez difficile de se rendre un

compte exact de la fréquence des hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses hépatiques. Trousseau les considérait comme très rares : « Celles qui pourraient résulter, dit-il, de la stase du sang dans la membrane muqueuse du tube digestif sont très rares en réalité. Quant aux autres (pétéchies, épistaxis, etc.), je n'en connais pas d'exemple. »

L'opinion de Trousseau, sur la rareté des hémorragies dans le cours des cirrhoses, est en contradiction avec celle de Jaccoud et de Dieulafoy. Jaccoud les déclare, au contraire « fréquentes » ; et Dieulafoy écrit ces lignes que nous relevons :

« Les hémorragies apparaissent à toutes les époques de la cirrhose ; elles peuvent même survenir (épistaxis, melæna, hématomèses, etc.) comme un symptôme du début. »

Une statistique, relative au degré de fréquence de cette variété d'hémorragies, ne pourrait être dressée que si l'on pouvait suivre un grand nombre de sujets pendant toute l'évolution clinique de la maladie, en insistant particulièrement sur l'existence ou l'absence de ce symptôme.

Dans la revue de plusieurs centaines d'observations ayant trait à des maladies du foie, que notre étude spéciale nous a entraîné à faire, nous avons très rarement relevé dans les antécédents l'existence d'hématémèses ou de mélænas, alors que la fréquence des épistaxis et des taches purpuriques, par exemple, était relativement beaucoup plus grande. Cette rareté répond-elle à un fait réel, ou bien faut-il croire que l'hémorragie intestinale est passée inaperçue ? Il est certain que la couleur de suie, qui est le plus souvent celle des mélænas, peut ne pas

frapper le malade. Aussi croyons-nous que les selles des malades, atteints de cirrhose hépatique, devraient être examinées à ce point de vue spécial.

Epoque d'apparition — Quoi qu'il en soit, à quelle époque de l'évolution cirrhotique peut-on observer des hémorragies gastro-intestinales ?

Rendu, dans son article FOIE du *Dictionnaire encyclopédique*, prévoit, à titre d'exception, le début brusque de la cirrhose par des hématémèses. « Hertler, ajoute-t-il, a rapporté, en 1872, l'histoire instructive d'une femme de soixante ans, chez laquelle survint, sans cause connue, au milieu d'une santé excellente, une hématémèse abondante. Ce fut la première manifestation d'une cirrhose qui évolua ultérieurement. »

Tour à tour, Grasset, Debove et Courtois-Suffit, Hanot, etc., insistent sur la précocité des hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses. Sur 30 observations réunies dans la thèse d'Ehrhardt, 24 fois l'hémorragie gastrique a précédé, et souvent de fort loin, tout autre symptôme ordinaire de la cirrhose : elle est survenue au milieu d'une santé parfaite en apparence ou, tout au moins, à peine troublée par quelques phénomènes dyspeptiques. Cette précocité est remarquable. On pourrait, en quelque sorte, dit Ehrhardt, la comparer à celle de ces hémoptysies et de ces hématémèses qui précèdent souvent de plusieurs mois et parfois de plusieurs années les premiers symptômes tangibles d'une tuberculose pulmonaire ou d'un cancer de l'estomac. Ainsi, dans notre observation II, la première hématémèse est survenue près de dix-huit mois avant l'ascite ; dans une observation d'Ehrhardt, elle l'a précédée de trois ans.

Lorsque l'hématémèse a fait défaut au début de l'affection, elle ne survient pas ordinairement en dehors de la période terminale alors que le malade, déjà épuisé par l'ascite et par le progrès du mal, n'est plus en mesure d'opposer une force de résistance suffisante en face de pareilles pertes sanguines. Elles ne font, dans ce cas, que hâter un dénouement qui n'était déjà plus lointain.

Caractères. — Que l'hémorragie appartienne au début de la cirrhose ou qu'elle en constitue l'accident terminal, elle présente, à peu de chose près, des caractères identiques.

Dans un certain nombre d'observations, l'apparition de l'hémorragie gastro-intestinale paraît n'avoir été précédée d'aucun symptôme prodromique. Mais, *le plus souvent, nous avons noté dans les jours précédents de l'abattement, de la céphalalgie, de la courbature généralisée, de même qu'au début d'une maladie infectieuse.* Nous trouvons dans nos observations II et III une nouvelle preuve de l'existence réelle d'un état infectieux, puisque on y trouve notée une élévation notable de la température, qui précède constamment l'hématémèse.

D'une façon générale, l'hématémèse est brusque, soudaine, brutale. Elle prend tout de suite les proportions d'un accident grave, tant par son abondance que par sa répétition. Les malades sont unanimes à déclarer qu'ils ont rendu le sang à pleines cuvettes.

Le sang ainsi rendu peut se présenter sous divers aspects : parfois pur, rutilant, artériel ; d'autres fois noir, caillibotté et mêlé à des débris alimentaires ; le plus souvent il revêt les apparences du marc de café.

Quant au mélæna, il est, dans certains cas, constitué

par du sang à peu près pur, bien qu'il se présente généralement avec ses caractères habituels.

La terminaison de ces accidents est essentiellement variable. L'hématémèse, par son abondance et sa répétition à intervalles plus ou moins éloignés, peut emporter le malade en trente-six ou quarante-huit heures, sans qu'aucune intervention la puisse arrêter. D'autres fois, le sang cesse de couler. Le malade, qui ne souffre pas, peut reprendre ses occupations ; puis, après une période d'une durée variable, un nouveau vomissement se produit. Ainsi vont les symptômes jusqu'à l'heure plus ou moins proche où apparaît l'ascite, amenant avec elle la dilatation des veines sous-cutanées abdominales. La seconde période est ouverte : la cirrhose est définitivement diagnostiquée.

Il n'est pas rare, pendant cette seconde période, d'observer une assez longue interruption des hémorragies.

Une dernière question nous semble devoir être posée. Dans quelles variétés de cirrhoses hépatiques, les gastro-entérorragies se montrent-elles le plus souvent ? Dans le plus grand nombre d'observations suivies d'autopsie, on a trouvé un foie petit, bosselé et dur, présentant en un mot tous les caractères d'une cirrhose atrophique plus ou moins avancée. Mais on a observé également des hémorragies gastro-intestinales aussi abondantes dans des observations où le foie était atteint de cirrhose hypertrophique alcoolique ; c'est précisément le cas de l'observation à nous fournie par M. le Dr Bouveret. Dans un cas de Luzet, on trouva à l'autopsie une cirrhose biliaire ; dans une observation de Dubar, il existait à la fois une cirrhose et un cancer primitif disséminé du foie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (inédite).

(Due à l'obligeance de M. le D^r Bouveret.)

Cirrhose alcoolique hypertrophique. — Gros foie un peu bosselé. — Pas de cachexie progressive : donc il s'agit bien de cirrhose. — Plusieurs hémorragies (hématémèse, méléna) précédant immédiatement l'ascite.

P... (Désiré), cinquante-quatre ans, coupeur, entre le 9 mars 1895 à l'Hôtel-Dieu de Lyon, dans la salle Sainte-Marguerite.

Pas d'hérédité. Trois enfants morts en bas âge ; un quatrième mort à dix-huit ans de tuberculose pulmonaire. Pas de rhumatisme ; pas de syphilis ; un peu de scrofule dans l'enfance.

A onze ans, fièvre typhoïde bénigne.

Depuis l'âge de vingt ans il a fait des abus journaliers d'eau-de-vie et de vin. Il a depuis longtemps des pituites matinales, un sommeil agité, du tremblement des mains.

Depuis deux ans, pesanteur gastrique après les repas, *épistaxis* très fréquentes.

L'aggravation de tous ces symptômes débuta brusquement, trois mois avant l'entrée à l'hôpital, à la suite d'un choc violent au niveau de la partie inférieure du thorax. Il eut immédiatement après quelques *crachats sanguinolents*; il perdit l'appétit, fut pris d'un profond dégoût pour la viande.

Depuis six semaines, le ventre s'est ballonné; fréquemment il a eu des vomissements bilieux.

Le 8 mars, sans aucun prodrome, le malade a rejeté dans un effort de vomissement une certaine quantité de *sang rouge* mélangé à des *caillots noirs*, qu'il évalue à $1/4$ de litre environ. Le même jour, il eut *trois selles d'une couleur de suie*. Il est resté depuis plus faible et plus abattu.

Le 10 mars, à son entrée, le malade paraît amaigri, mais non cachectique; le sang a une coloration à peu près *normale*.

Légère teinte subictérique.

L'abdomen est volumineux, distendu.

À la région moyenne, on obtient un son tympanique à la percussion; au niveau des parties déclives, il existe de la matité et l'on obtient nettement la sensation de flot. La palpation abdominale est un peu douloureuse, surtout dans l'hypocondre droit. Le foie est nettement hypertrophié; la limite supérieure paraît normale, mais le bord inférieur déborde notablement les fausses côtes.

Le lobe gauche est également très volumineux.

Le bord inférieur paraît mousse et bosselé. On perçoit quelques bosselures à la surface de l'organe. La région stomacale n'est pas douloureuse; on n'y perçoit pas de tumeur. Rate hypertrophiée; hauteur : 12. Le malade tousse un peu; l'auscultation du poumon permet d'entendre de nombreux râles muqueux disséminés. Rien au cœur. Température normale.

Les urines sont un peu foncées; elles ne renferment ni albumine, ni pigments biliaires.

11 mars. — Selle mélénique, moulée, très copieuse.

13 mars. — Selle mélénique. Urines : 1500.

14 mars. — Selle mélénique. Urines : 800.

15 mars. — Selle non mélœnique, plutôt décolorée et fétide.

16 mars. — Selles décolorées, fétides. Pas d'albumine, pas de pigments biliaires dans les urines. Le météorisme abdominal s'accroît. Très légère teinte subictérique.

Du 17 au 21 mars. — Même état.

23 mars. — Cette nuit, en allant à la selle, le malade a eu un état syncopal, il n'a pu regagner son lit. Ce matin, le parquet et ses draps portent de nombreuses taches de sang rouge. Les selles n'ont pas été conservées. On ne peut obtenir aucun autre renseignement. Dans l'après-midi, les selles sont toujours décolorées, moulées, elles nagent dans un liquide rouge clair.

24 mars. — Dans la nuit, état syncopal, sans émission de sang par l'anus.

Du 25 mars au 1^{er} juin, le malade a subi plusieurs ponctions. Il a eu continuellement une diarrhée intense.

Le 1^{er} juin, il est obligé de passer dans une salle gratuite. A son départ, le foie est encore gros; il mesure 17 centimètres sur la ligne mammelonnaire et 19 centimètres sur la ligne axillaire. La rate très grosse déborde les côtes sur la ligne ilio-mamelonnaire; elle mesure 13 centimètres dans son plus grand diamètre vertical.

OBSERVATION II

(Ehrhardt, thèse de Paris, 1891)

Hématémèses abondantes et répétées, au début d'une cirrhose atrophique du foie. — Leur apparition longtemps avant les phénomènes cirrhotiques. — Phénomènes fébriles ayant précédé l'hémorragie. — Mort. — Autopsie. — Aucune érosion vasculaire. — Pas de varices œsophagiennes.

L..., quarante-deux ans, couvreur, entré le 20 juin 1890 à l'hôpital Saint-Antoine, service de M. Tapret. Aucun antécédent héréditaire.

Constitution robuste, aucune maladie antérieure importante. Excès alcooliques. En mai 1880, *hématémèses très abondantes* qui durent deux ou trois jours sans aucun symptôme prémonitoire. En mai 1881, *nouvelles hématémèses*, moins abondantes, mais beaucoup plus nombreuses, qui durent quinze jours; elles s'accompagnent de *mélæna* de coloration noire. A la suite, apparition de l'ascite qui prend rapidement des proportions énormes. Plusieurs paracentèses.

Pendant l'été 1881, la santé générale demeure assez bonne jusqu'au 20 juin 1890, époque à laquelle il entre définitivement à l'hôpital Saint-Antoine. A l'entrée, le malade offre un état général satisfaisant; appétit conservé; pas d'amaigrissement. L'abdomen est volumineux, arrondi, la percussion dénote la présence de l'ascite. Le foie est plutôt diminué de volume, on ne le sent nulle part sous les fausses côtes. Rate très hypertrophiée. Au poumon, quelques râles de bronchite disséminés. Cœur normal. Urines normales.

Le 8 mars 1891, courbature généralisée; douleurs erratiques vagues. Sensibilité douloureuse au niveau du foie. Langue sale. Grand abattement. Température 39°9. Après deux oscillations au-dessus de 39 degrés, la température monte à 40°6, et le malade avec les phénomènes ordinaires des grandes hémorragies, rend environ 1 litre 1/2 de sang en *mélæna*.

Pas d'état typhoïde; pas d'ictère; pouls rapide. Les selles ne sont pas décolorées; les urines ne présentent pas de réaction biliaire.

Le 13 mars 1891. *Hématémèses abondantes*, représentant la valeur d'1 litre 1/2 de sang.

Le 16 mars. — Répétitions des mêmes phénomènes. *Plusieurs selles sanglantes et une hématémèse*. La perte totale peut être évaluée à plus d'1 litre de sang.

La température continue à osciller autour de 40 degrés. Le malade accuse une soif intense et une vive douleur dans l'hypocondre droit.

Le 20 mars au soir, la température repasse de 39°4 à 40 degrés. Léger crachement de sang, précédant de dix minutes, une *héma-*

témèse d'un litre environ. Puis, coup sur coup, deux *nouvelles hémorragies* accompagnées d'un état syncopal; pouls défaillant, sueurs, etc. Dans la nuit, le malade rend *2 litres de sang en mélæna.*

Jusqu'à la dernière hémorragie, la température s'est maintenue à 39 degrés. Dans la nuit, elle s'abaisse progressivement. Le lendemain, 21 mars, elle est de 35°9 (température rectale); le malade ne parle plus. Torpeur sans coma.

Mort à 11 heures du matin.

Autopsie. — Pratiquée le 22 mars 1891, à 10 heures du matin.

Les poumons, le cœur ne présentent rien d'anormal. Le *foie*, diminué de moitié, est un *foie typique de cirrhose atrophique.* Brides fibreuses et traces de périhépatite récente. La face convexe du foie est lisse, ou du moins peu bosselée. La face inférieure est celle d'un foie clouté, mais à lobulations assez régulières d'1 centimètre de diamètre environ. Le tissu crie à la coupe.

La *rate* est énorme. Elle pèse 1550 grammes. Elle est lisse, régulière, sans un seul point de périsplénite. Son tissu est dur, sclérosé, et crie également sous le couteau.

L'*œsophage*, très minutieusement examiné, présente dans son tiers inférieur de légères veinosités non variqueuses. Aucune ulcération.

L'estomac est recouvert d'une couche de mucus sanglant qui lui donne l'apparence de la muqueuse des gastrites aiguës. Mais sous un filet d'eau, cette couche est lavée, et la muqueuse apparaît blanche, intacte, sans traces d'ulcération ou d'ectasies vasculaires. Aucune perte de substance.

L'*intestin* est rempli dans son tiers inférieur, du sang de la dernière hémorragie. Il n'offre, lui aussi, pas trace d'ulcérations ni de varices.

Il existait environ 4 à 5 litres de liquide dans le péritoine.

OBSERVATION III

(Debove et Courtois-Suffit.)

Cirrhose atrophique. — Hématémèses et mélænas multiples après l'apparition de l'ascite. — Phénomènes fébriles ayant précédé les hémorragies. — Autopsie.

St... Catherine, cinquante-sept ans, sans profession, entre le 24 mars 1890 à l'hôpital Audral. Pas d'antécédents héréditaires. A vingt-deux ans, ictère bénin. Il y a un an, œdème des malléoles. Pendant l'hiver dernier influenza.

Il y a six semaines, augmentation de volume du ventre.

30 mars. — Fièvre assez forte.

31 mars. — La nuit a été assez tranquille, l'abdomen devient plus volumineux, accroissement qui tient au météorisme considérable et à l'ascite.

1^{er} avril. — Une ponction est pratiquée qui donne 9 litres de liquide citrin.

2 avril. — La température tombe. Le malade vomit environ 300 centilitres de sang d'une couleur brun chocolat. Diarrhée persistante, un peu de délire.

8 avril. — Elévation de la température, dans la soirée, *hématémèses* répétées et abondantes, près d'1 litre de sang noir.

9 avril. — Délire continu, le matin, nouveaux *vomissements de sang* coïncidant avec du *mélæna*.

La malade meurt à 8 heures du matin.

Autopsie. — Le foie est à peine diminué de volume. Sa surface présente un aspect clouté. Il est décoloré. C'est le foie typique de la cirrhose de Laënnec.

A la coupe, on constate que tout le tissu hépatique est sclérosé.

Les reins sont granuleux, décolorés. Volume à peu près normal.

Œsophage. — En aucun point, on ne trouve de dilatations variqueuses ni d'érosions.

Estomac. — La muqueuse ne présente rien de particulier, un peu de congestion au niveau du cardia. Pas d'ulcérations ni d'érosions hémorragiques.

Intestin. — Rempli de sang noir, il a été ouvert sur toute sa longueur, et l'on n'a pu rencontrer la plus petite érosion de la muqueuse, il ne présentait pas trace de congestion.

Poumon, plèvre, cœur, péritoine, ne présentent rien d'anormal.

DEUXIÈME PARTIE

Production d'hémorragies gastro-intestinales par les injections intra-veineuses de toxines microbiennes.

Au cours d'un grand nombre d'expériences poursuivies dans le laboratoire de M. le professeur Arloing, MM. J. Teissier et Guinard furent frappés de la fréquence, de l'intensité et de la précocité des gastro-entérorragies que provoquaient chez le chien les injections intra-veineuses de toxines diphtéritiques et surtout de pneumobacilline. A la suite des injections de pneumobacilline, l'intestin présentait un aspect si remarquable par l'abondance du sang qui y était contenu que M. Guinard en fit l'objet d'une présentation de pièces à la *Société des Sciences médicales de Lyon* (20 mars 1895).

A notre connaissance, l'apparition d'hémorragies intestinales provoquées par des toxines microbiennes n'avait été signalée auparavant que par M. Charrin expérimentant

avec la pyocyanine et par MM. Courmont et Doyon dans leurs recherches sur l'action physiologique de la toxine diphtéritique. Ultérieurement, M. Guinard, expérimentant avec différentes cultures pures, put se rendre compte que les entérorragies consécutives aux injections intra-veineuses de pneumobacilline étaient beaucoup plus abondantes et plus fréquemment observées qu'avec la toxine diphtéritique.

Le fait de pouvoir produire des hémorragies au moyen de toxines microbiennes n'est pas, selon nous, dénué d'intérêt, car il nous permettra, entre autres choses, quand nous en étudierons la pathogénie, de montrer que les hémorragies des maladies infectieuses ne sont pas fatalement la conséquence de la production d'embolies ou de thromboses de diverses natures.

Les expériences dont nous publions les comptes rendus résumés, ont toutes été faites sur des chiens. Douze ont trait à des injections intra-veineuses de pneumobacilline poussées, soit dans la veine jugulaire, soit dans la veine fémorale, soit dans une veine mésentérique. Toutes font mention d'hémorragies du tube digestif qui se sont produites à une époque très rapprochée après l'injection. Deux expériences seulement sont relatives à des injections de toxine diphtéritique qui ont donné lieu à des hémorragies intestinales moins nettes que dans les cas précédents.

EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE I. — 25 mars 1895 (pneumobacilline).

Chien de berger très vigoureux et très résistant : 20 kilogrammes. Une injection de 30 centimètres cubes de pneumobacilline est poussée dans la veine jugulaire.

Presque immédiatement l'animal présente l'ensemble des symptômes primitifs décrits dans les travaux antérieurs de M. Arloing, de MM. Guinard et Artaud (troubles vaso-moteurs et cardiaques, hypotension artérielle, respiration haletante, légère agitation, salivation, défécation, miction).

Les symptômes immédiats durent une dizaine de minutes et disparaissent.

Une heure et demie après l'injection, apparaissent des défécations répétées avec ténesme. L'animal expulse des matières qui, d'abord diarrhéiques, ne tardent pas à devenir *sanguinolentes*.

En même temps, le sujet présente des vomissements fréquents et très pénibles qui sont tout d'abord teintés de rouge et se transforment, trois heures et demie après l'injection, en *vomissements de sang presque pur*.

Le lendemain matin à 9 heures, on trouve le chien mort : tout autour de lui, le sol est souillé d'excréments très odorants, d'une coloration absolument rouge.

Autopsie. — La section des vaisseaux laisse s'échapper un sang noir, incoagulé, poisseux, brillant, ayant l'aspect du sirop de groseille. Les tissus présentent une coloration noire généralisée. Aucune lésion viscérale n'égale en intensité les lésions de la muqueuse intestinale. *La totalité du tractus intestinal peut être comparée à un gros vaisseau gorgé de sang pur, noir et incoagulé* ; la muqueuse est rouge foncé, noire en certains points ; les plaques de Peyer sont hyperhémisées. *L'estomac ne paraît pas malade* ; sa muqueuse est légèrement rosée. La congestion très vive de l'intestin s'arrête brusquement au voisinage du pylore.

EXPÉRIENCE II. — 28 mars 1895 (pneumobacilline).

Chien : 17 kilogrammes. Bon état. On pousse une injection de 15 centimètres de pneumobacilline dans la veine jugulaire.

Immédiatement après l'injection, l'animal montre un peu de tristesse et d'agitation, il a des coliques, de la diarrhée ; quinze minutes après, ces symptômes s'atténuent. Une heure et demie après, apparition de nouveaux symptômes caractérisés essentiellement par de la dysenterie et des vomissements.

Deux heures un quart après l'injection, l'animal est très abattu, constamment secoué par des efforts de vomissements ; il vomit du *sang absolument pur*. Persistance de selles dysentériques fréquentes et odorantes.

L'animal meurt neuf heures et demie après l'injection.

Autopsie. — Les lésions observées rappellent exactement celles que présentaient le sujet précédent, avec cette seule différence que les lésions intestinales sont encore plus accentuées : en plus du sang noir et incoagulé qui remplit les intestins et de la congestion généralisée des parois, il existe un *piqueté hémorragique de la séreuse péritonéale de l'intestin grêle*.

EXPÉRIENCE III. — 28 mars 1895 (pneumobacilline).

Chien de chasse : 17 kilogrammes : atteint d'une pleurésie double, reçoit dans la jugulaire 6 centimètres cubes de pneumobacilline.

Aussitôt après, l'animal présente des symptômes alarmants, bientôt suivis d'une amélioration très nette, ainsi que dans les expériences précédentes.

Quarante-cinq minutes après le début de l'expérience, l'animal a déjà des *hématémèses et de la dysenterie*.

Le chien meurt quatre heures après l'injection dans un état de paralysie généralisée.

Autopsie. — Toujours les mêmes lésions congestives relevées chez les autres sujets. On constate des lésions ecchymotiques sur la tunique externe de l'intestin et une *hémorragie intestinale très abondante*.

EXPÉRIENCE IV. — 25 avril 1895 (pneumobacilline).

Petit chien boule, 15 kilogrammes. Excellent état ; reçoit dans la *jugulaire* 5 centimètres cubes de pneumobacilline. Les effets immédiats sont caractérisés surtout par des troubles respiratoires et de la tendance au sommeil. Quelques minutes après, ces premières manifestations disparaissent.

Une heure vingt après l'injection, apparition des symptômes secondaires. L'animal a de fréquents vomissements, d'abord alimentaires, puis de plus en plus colorés par le sang, de telle sorte que, deux heures après, le sujet vomissait du *sang presque pur*. Il avait en même temps de la diarrhée avec ténesme, suivie de dysenterie et de *déjections sanguinolentes*.

L'animal meurt neuf heures après l'injection.

Autopsie. — Nous trouvons les lésions déjà décrites, entre autres : le piqueté hémorragique de la séreuse et les hémorragies intestinales.

EXPÉRIENCE V. — 9 mai 1895 (pneumobacilline).

Chien, 18 kilogrammes. Bon état. Reçoit dans la *veine fémorale* une injection de 5 centimètres cubes de pneumobacilline. Les premières manifestations se sont déroulées comme d'habitude. L'exploration du poulx nous a renseigné sur l'existence de troubles cardio-vasculaires immédiats. L'animal qui s'agitait beaucoup au début de l'expérience a été calmé par l'injection.

Ce n'est que deux heures après l'injection que surviennent les symptômes secondaires. Deux heures et demie après apparaissent les nausées et les vomissements. Au bout de trois heures les défécations sont encore simplement diarrhéiques. *La dysenterie ne se montre que quatre heures après environ.*

A partir de ce moment, le sujet a fréquemment des évacuations sanguinolentes qui persistent jusqu'au lendemain matin. L'animal qui avait été injecté le 9 mai, meurt dans la journée du 11 mai.

Autopsie. — Les muqueuses digestives, particulièrement celle de l'intestin grêle, sont d'un rouge vif. L'intestin est rempli d'un sang noir et incoagulé.

EXPÉRIENCE VI. — 8 juin 1895 (pneumobacilline).

Petit chien, 8 kilogrammes. L'injection de 2 centimètres cubes de pneumobacilline dans la *veine fémorale* a déterminé de la dysenterie une heure et quart après. Cet animal a été tué par assommement.

Autopsie. — La muqueuse intestinale était simplement congestionnée.

EXPÉRIENCE VII. — 9 juin 1895 (pneumobacilline).

Chien, 17 kilogrammes. Excellent état. L'injection de 9 cen-

timètres cubes de pneumobacilline dans la *fémorale* ne détermine de la dysenterie et des vomissements que huit heures après. L'animal meurt quarante et une heures après l'expérience.

Autopsie. — L'intestin présente les caractères déjà signalés dans les observations précédentes, en particulier une hémorragie intestinale copieuse.

EXPÉRIENCE VIII. — 8 juin 1895 (pneumobacilline).

Petit chien, 9 kilogrammes. L'injection de 2 centimètres cube de pneumobacilline dans une *veine mésentérique* détermine, trente-cinq minutes après, des *vomissements légèrement sanguinolents*. Les symptômes vont en s'aggravant et, au bout de deux heures, l'animal expulse par la bouche et par l'anus des matières très colorées par le sang.

L'animal meurt vingt-deux heures après l'injection.

Autopsie. — On trouve, comme précédemment, une entérorragie très grave.

EXPÉRIENCE IX — 10 juin 1895 (pneumobacilline).

Chien : 16 kilogrammes, Reçoit dans une *veine mésentérique* une injection de 2 centimètres cubes de pneumobacilline. Une heure et demie après, le sujet a une *défécation dysentérique et des vomissements sanguinolents*.

Le lendemain matin, le sujet est très malade, mais il ne meurt que dans la soirée.

Autopsie. — Congestion de tous les organes viscéraux de l'abdomen. La surface de l'intestin présente un piqueté hémorragique intense; l'intestin est rempli d'un sang noir et incoagulé.

EXPÉRIENCE X — 9 mai 1885 (pneumobacilline).

Chien : 15 kilogrammes. On pousse une injection de 4 centi-

mètres cubes de pneumobacilline dans une *veine mésentérique*. Quarante-cinq minutes après, le sujet est triste, il a des nausées, des vomissements fort pénibles avec des défécations fréquentes, diarrhéiques, puis dysentériques.

Deux heures après, l'animal se tient à peine debout; il expulse fréquemment par l'anus des matières sanguinolentes.

On le trouve mort dans sa loge le lendemain matin.

Autopsie. — L'intestin est congestionné sur toute sa longueur; il est rempli d'un sang noir et incoagulé. La muqueuse stomacale est hyperhémée : Aucune lésion péritonéale.

EXPÉRIENCE XI — 4 juillet 1895 (pneumobacilline).

Chien : 14 kilogrammes. A 8 h. 1/4, matin. On pousse dans une *veine mésentérique*, après ouverture de l'abdomen, une dose de pneumobacilline répondant à 3 centimètres cubes par 5 kilogrammes d'animal.

A 8 h. 45, apparition des effets immédiats.

A 2 heures, selles sanguinolentes; à ce moment, l'animal est très abattu. A 3 h. 1/2, *expulsion de sang presque pur par l'anus*. A 4 heures, le sujet est très malade, étendu sur le flanc sans aucune force; les muqueuses sont pâles, il expulse avec effort 50 à 60 centimètres cubes de matières fortement colorées en rouge.

A 6 heures, l'animal a complètement perdu connaissance, des excréments sanguinolents et même du sang pur s'écoulent par petits jets presque continus.

Mort à 6 h. 55 dans un dernier spasme avec des efforts de vomissements très violents.

Autopsie immédiate. — On trouve le système abdominal tout entier très congestionné. L'intestin présente une muqueuse très rouge et sa cavité est remplie de sang. La muqueuse stomacale est hyperhémée.

EXPÉRIENCE XII — 12 juillet 1895 (pneumobacilline).

Chien de race commune : 10 kilogrammes. Après avoir fait une boutonnière sur la ligne blanche, on pousse une injection de *pneumobacilline* dans une *veine mésentérique*, à raison de 4 centimètres cubes par 5 kilogrammes d'animal. L'injection est faite à 9 h. 1/4 du matin. Les premiers effets ont été d'une grande violence. A 9 h. 55, l'*animal a des hématemèses* ; il reste debout et paraît excessivement malade.

A 12 h. 10, surviennent des *vomissements de sang pur* ; le sujet est très affaibli ; ses muqueuses sont pâles.

A 12 h. 1/2 nouveaux vomissements de sang pur.

A 1 heure, défécation sanguinolente.

Jusqu'au lendemain, 13 juillet, le sujet reste très malade. Il meurt le même jour à 1 heure de l'après-midi.

Autopsie.— Les lésions intestinales sont typiques et conformes à toutes celles que nous avons déjà fait connaître : piqueté hémorragique à l'extérieur. Congestion intense et épaissement de la muqueuse. Sang épanché en grande quantité sur la longueur de la cavité digestive.

EXPÉRIENCE XIII. — 24 juin 1895 (toxine diphtéritique).

Gros chien : 36 kilogrammes. A 11 heures du matin, injection de *toxine diphtéritique* dans la veine fémorale, à raison de 2 centimètres cubes par 5 kilogrammes. Premiers effets nuls ou peu apparents.

A partir de 1 h. 30, vomissements muqueux presque continuels. L'animal est très essouffé et fait entendre des plaintes.

A 3 h. 40, *vomissements et défécations sanguinolents*. L'animal paraît plus déprimé ; il reste moins longtemps couché et garde volontiers l'attitude debout.

Les vomissements et les défécations sanguinolentes se répètent à intervalles irréguliers.

Le sujet meurt le 25 juin, vers 5 h. 30 du matin.

Autopsie. — On relève la plupart des lésions signalées par MM. Courmont et Doyon; la muqueuse intestinale est rouge, très congestionnée, noire en certains points, mais la *quantité de sang épanché est loin d'être aussi considérable que celle que détermine l'intoxication par la pneumobacilline.*

EXPÉRIENCE XIV. — 24 juin 1895 (toxine diphtéritique).

Chien de chasse en parfaite santé, pesant 21 kilogrammes. — A 10 h. 55 du matin, on pousse dans une veine mésentérique une injection de 2 centimètres cubes par kilogramme d'animal. Toujours pas d'effets immédiats apparents.

Les défécations sanguinolentes ne se sont montrées qu'à 3 h. 48. A ce moment, l'animal est très abattu et se tient à peine debout.

Il meurt à 11 heures du soir à peu près.

Autopsie. — On relève comme précédemment de l'entérite. Les matières contenues dans l'intestin sont colorées en rouge par le sang, mais la quantité de sang est beaucoup moins considérable qu'avec la pneumobacilline.

Tableau indiquant les moments d'apparition des hémorragies gastro-intestinales à la suite des injections intra-veineuses de pneumobacilline.

POIDS DES CHIENS	DOSES	MOMENT D'APPARITION DE LA PREMIÈRE HÉMORRAGIE	MOMENT DE LA MORT	VOIE D'INJECTION
20 kg.	30 cc.	1 h. 30 après l'inject.	24 h. après l'inject.	V. jugulaire
17 —	15 —	1 h. 30 —	9 h. 30 —	—
17 —	6 —	45 —	4 h. —	—
15 —	5 —	2 h. —	9 h. —	—
18 —	5 —	4 h. —	48 h. —	V. fémorale.
8 —	2 —	1 h. 15 —	Sacrifié.	—
17 —	9 —	8 h. —	41 h. après l'inject.	—
9 —	2 —	35 —	22 h. —	V. mésentér.
16 —	2 —	2 h. —	36 h. —	—
15 —	4 —	45 —	20 h. —	—
14 —	9 —	6 h. —	12 h. —	—
10 —	8 —	40 —	28 h. —	—

TROISIÈME PARTIE

Pathogénie

I

Il résulte de notre deuxième partie que des injections intra-veineuses de doses relativement faibles de toxines microbiennes, telles que la pneumobacilline, la toxine diphtéritique, la pyocyanine, peuvent déterminer des hémorragies gastro-intestinales.

Nous avons constaté que les hémorragies étaient beaucoup plus abondantes avec la pneumobacilline qu'avec la toxine diphtéritique.

Par quel mécanisme peut-on expliquer la production de ces hémorragies?

Ainsi que l'écrit M. le professeur Renaut dans son article HÉMORRAGIE du *Dictionnaire encyclopédique*, on n'est en droit d'invoquer que deux circonstances hémorragipares principales :

1° L'action sur les petits vaisseaux des substances toxiques disséminées par le courant circulatoire ;

2° L'action du sang empoisonné sur l'ensemble du système nerveux.

Or, les travaux de MM. Courmont, Doyon et Paviot relatifs aux troubles fonctionnels et aux lésions anatomiques consécutifs aux injections de toxine diphtérique indiquent l'existence constante de lésions intestinales qui diffèrent suivant qu'on emploie des doses plus ou moins fortes. Ces lésions localisées à l'intestin et plus spécialement à l'intestin grêle vont de la simple vaso-dilatation avec ou sans diapédèse à une véritable exsudation cellulaire constituant une entérite membraneuse. Elles sont proportionnelles aux doses injectées.

Les lésions intestinales consécutives aux injections intra-veineuses de pneumobacilline n'ont pas encore été étudiées histologiquement. Macroscopiquement, on constate une congestion extrêmement intense qui est le plus souvent limitée à l'intestin grêle. La muqueuse de l'estomac a été trouvée simplement d'une coloration rosée, à l'exception d'un seul cas où la congestion très prononcée était limitée à cet organe. Dans la plupart des cas, il existait des ecchymoses sur la tunique séreuse de l'intestin.

Ainsi donc, à la suite des injections de pneumobacilline, les altérations de la muqueuse intestinale sont beaucoup moins importantes qu'après celles de toxine diphtérique ; au contraire, la vaso-dilatation provoquée par la pneumobacilline est infiniment plus considérable qu'après les injections de toxine diphtérique.

Malgré ces différences, on peut s'expliquer de la même

façon le mécanisme des hémorragies intestinales, qui leur sont consécutives. D'après nous, les lésions vasculaires et muqueuses de l'intestin, qui s'expliquent par l'élimination des toxines par cette voie, ne paraissent jouer qu'un rôle secondaire dans leur production. La cause essentielle de l'hémorragie doit être cherchée dans une irritation directe ou réflexe du centre nerveux ganglionnaire ou médullaire qui commande à la vaso-dilatation des parties congestionnées.

Il nous semble que ce mécanisme est le seul qui puisse être invoqué pour expliquer des hémorragies consécutives à des injections de cultures filtrées. En effet, il ne peut pas se produire d'obstructions vasculaires, puisqu'il n'y a pas de microbes, et, d'autre part, l'examen minutieux de la muqueuse digestive ne révèle l'existence d'aucune rupture vasculaire visible à l'œil nu.

La connaissance de ce mécanisme doit nous faire conclure que les hémorragies qui accompagnent ou compliquent un grand nombre de maladies infectieuses telles que la fièvre jaune, le typhus, l'ictère grave, la peste, le purpura infectieux, etc., ne doivent pas uniquement être considérées comme subordonnées à la formation d'ulcérations ou d'embolies microbiennes, graisseuses ou pigmentaires.

Nous allons trouver dans l'étude pathogénique des hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses hépatiques une nouvelle occasion d'appliquer les résultats auxquels nous sommes arrivé.

II

La pathogénie des hémorragies gastro-intestinales au cours des cirrhoses du foie est une question particulièrement épineuse parce que, dans ce cas particulier, toutes les conditions susceptibles de produire une hémorragie peuvent être rationnellement invoquées. Il existe, en effet, dans les cirrhoses hépatiques, à la fois un obstacle intra-hépatique au cours du sang, diverses lésions des vaisseaux du tube digestif et des altérations humorales.

Dans l'étude que nous nous proposons de faire de la pathogénie de cette variété d'hémorragies, nous sommes loin de vouloir, de parti pris, abstraire l'une ou l'autre de ces conditions pour admettre l'existence d'un élément causal unique. « Dans toute hémorragie spontanée, dirons-nous avec M. le professeur Renaut, l'on peut être certain qu'une série d'actions physiologiques, et non pas une seule, ont été mises en œuvre pour concourir au résultat final : la perte du sang. »

Nous essayerons d'apprécier à leur juste valeur, les rôles respectifs des diverses conditions qui sont susceptibles d'intervenir à un moment donné dans la production de la variété d'hémorragies que nous étudions. On peut se demander si ces diverses conditions pathogéniques sont indépendantes les unes des autres, et si l'hémorragie est pour ainsi dire la résultante de leur action commune, ou bien s'il en est une primordiale et essentielle,

commandant aux gastro-entérorragies par la mise en œuvre de causes secondes.

Cette étude analytique nous convaincra que l'on a eu tort d'invoquer si souvent, comme élément causal essentiel, l'augmentation de la pression sanguine dans le système porte, consécutivement à la compression des ramuscules intra-hépatiques étouffés par la rétraction du tissu scléreux pathologique. Elle nous permettra, au contraire, de mettre au premier rang des facteurs de l'hémorragie l'intoxication sanguine, qu'elle soit consécutive à un état infectieux ou à une simple intoxication.

Dans ce but, nous nous proposons de faire valoir un certain nombre de considérations cliniques, anatomopathologiques et expérimentales qui concourent à établir que le rôle de la stase veineuse dans le système porte est moins important que la plupart des auteurs ne semblent le croire.

§ 1. *Rôle du trouble circulatoire.* — L'exagération de la pression dans la veine porte ne permet pas de comprendre le mécanisme qui préside à la production des *hémorragies qui se font par une autre voie*, telles que les hémorragies gingivales, les épistaxis, les hémorragies cutanées, les autres hémorragies viscérales.

D'autre part, nous avons vu plus haut qu'Ehrhardt, Grasset, Hanot, etc., insistent sur l'*absence de proportionnalité entre les hémorragies intestinales et le degré de gêne de la circulation porte*. Les plus fréquentes appartiennent à la période préascitique de la cirrhose alcoolique. Dès que l'ascite a fait son apparition, elles cessent définitivement ou ne réapparaissent plus qu'à la période terminale.

Enfin, des hémorragies du tube digestif surviennent également dans des affections hépatiques où aucune condition anatomique ne peut réaliser une gêne circulatoire. Nous avons vu, dans notre partie clinique qu'on en avait observé au cours de cirrhoses hypertrophiques, de cirrhoses biliaires, de cancers du foie; tout le monde connaît la fréquence des entérorragies dans l'ictère grave.

Il est certain que l'on doit chercher ailleurs que dans la gêne circulatoire la cause des hémorragies de la période préascitique de la cirrhose alcoolique.

Mais en est-il de même pour celles de la période terminale? C'est sur ce point particulier que nous allons restreindre la discussion.

Or, si l'on consulte les travaux de Cornil et Strauss, de Sabourin et Brissaud, relatifs à l'appréciation de l'état de la circulation dans la cirrhose atrophique au moyen d'injections poussées dans le bout central de la veine porte, on trouve qu'ils ont constaté, dans tous les cas, que les injections pénétraient assez facilement et que la matière injectée filait dans les branches accessoires normales ou supplémentaires de la veine porte.

Il est des cas, cependant, où la stase veineuse peut être invoquée comme cause déterminante de l'hémorragie; c'est, par exemple, quand celle-ci est immédiatement consécutive à une *thrombose de la veine porte ou d'une grosse veine mésentérique*. Mais, dans ce cas, on peut considérer que c'est encore une infection ou une intoxication qui a présidé à la formation du thrombus. Nous ne pouvons pas insister spécialement sur la question très intéressante de la pathogénie des thromboses de la veine porte, car les documents précis font défaut. Cependant,

puisqu'on s'accorde généralement à admettre que les thromboses sont d'origine infectieuse ou toxique, pourquoi celles de la veine porte constitueraient-elles une exception? Dans son cours de l'année dernière, M. le professeur Tripier insistait précisément, à l'occasion de l'autopsie d'un sujet mort à la suite d'une thrombose de la veine porte, sur la constance d'infections de diverses natures qui précédaient le plus souvent son apparition. Dans ce cas particulier, le malade avait eu un érysipèle quelques jours auparavant; souvent, l'origine de l'infection est une escarre du sacrum.

Le développement d'une circulation supplémentaire explique aussi, dans un grand nombre de cas, l'apparition et le développement des *varices œsophagiennes*. Mais ces varices ne sont pas l'apanage des seules cirrhoses du foie, comme le montrent déjà des observations d'Eberth et de Kundrat.

Letulle les explique alors par une gêne de la circulation porte résultant, non pas de la sténose des rameaux intra-hépatiques restés libres, mais d'une endophlébite avec thrombose d'une grande mésentérique. Pour Chautemps et Hanot, les varices œsophagiennes sont très souvent indépendantes de la gêne circulatoire et ces auteurs en font la conséquence d'une altération des parois veineuses résultant de l'alcoolisme, et peut-être aussi d'un état diathésique préalable.

En 1877, Balzer a constaté à l'autopsie d'alcooliques des altérations déjà profondes des veines de l'estomac, des dilatations, des petites varices se rompant et produisant des hémorragies avant qu'aucun symptôme de cirrhose ait apparu.

Nous rappellerons aussi que Duret a constaté aussi chez des cirrhotiques l'apparition d'hémorroïdes bien avant qu'il y eût dans la circulation des veines intestinales des troubles mécaniques appréciables.

Quoi qu'il en soit, les observations de ruptures de varices œsophagiennes sont rares : le plus souvent les autopsies de cirrhotiques révèlent l'existence de varices œsophagiennes souvent considérables, mais il est impossible de trouver aucune trace de déchirure.

Tout ces arguments, appuyés sur la clinique et l'anatomie pathologique, ne sont pas en faveur de l'origine mécanique des hémorragies gastro-intestinales, des cirrhoses. Nous avons demandé à l'expérimentation un complément d'information. Dans ce but, nous nous sommes appliqué à rechercher si des hémorragies intestinales n'avaient pas été observées à la suite de *ligatures expérimentales de la veine porte*. Cette ligature a été souvent pratiquée sur divers animaux par un grand nombre d'expérimentateurs. (Oré, Cl. Bernard, Schiff, Picard, Solowieff, Foa, et Salvioli, H. Roger, Lépine, etc.) *Subite et complète*, cette ligature détermine la mort de l'animal en une heure environ avec une paralysie absolue du train postérieur et un certain nombre d'autres phénomènes nerveux. Tout récemment Boinet (de Marseille) a présenté au Congrès de Bordeaux les résultats de ligatures de la veine porte sur des rats blancs, qui sont des animaux très résistants : jamais il n'a constaté d'hémorragie intestinale. *L'oblitération lente* de la veine porte à l'aide d'un procédé ingénieux imaginé par Schiff, qui consiste à déterminer une endophlébite en maintenant autour de la veine un fil non serré est une opération

bénigne qui permet souvent une survie de trois mois, sans que l'animal présente jamais d'hémorragie intestinale.

Nous avons fait nous-mêmes, sur le chien, la ligature de la veine mésentérique antérieure. Nous avons observé l'animal pendant les huit jours qui ont suivi l'opération. Jamais nous n'avons constaté de troubles du côté de l'intestin. A l'autopsie, les intestins n'étaient nullement congestionnés et la muqueuse était saine.

§ 2. *Rôle des lésions vasculaires des radicules portes gastro-intestinales.* — Pour être mal connues, les lésions des origines mésentériques et péritonéales de la veine porte sont constantes. Selon Dieulafoy et Giraudeau, on y observe des phlébites et des thromboses veinulaires et capillaires qui expliqueraient à elles seules les hémorragies et le flux intestinal de la précirrhose.

Quelle est l'origine de ces lésions ? Hanot et son élève Bossu considèrent les phlébites comme le résultat de l'irritation des parois des vaisseaux par l'alcool et les différents produits de la fermentation intestinale. Pour expliquer comment il se fait que cette complication s'attaque de préférence à certains malades, ils invoquent, non sans raison, l'influence de l'arthritisme qui met les vaisseaux dans un état de moindre résistance.

Il nous semble que l'inflammation des radicules portes gastro-intestinales peut encore être considérée comme le résultat de l'élimination des matériaux de déchet du sang par la voie intestinale, élimination rendue plus facile par le ralentissement de la circulation porte et plus active en raison de l'augmentation de la toxicité du sang.

Il nous paraît cependant impossible que ces lésions des radicules portes gastro-intestinales soient, par leur seule influence, capables de déterminer les gastro-entérorragies des cirrhoses qui ont pour caractère essentiel, dans toutes les observations, une abondance et une soudaineté telles qu'on peut avoir un syndrome rappelant celui de la rupture des anévrismes. En effet, comment concevoir que des ruptures capillaires et veinulaires consécutives à ces thromboses microscopiques puissent se produire en assez grand nombre et au même instant sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal pour produire une telle éruption sanguine.

§ 3. *Il est nécessaire de faire intervenir un autre élément, l'élément vaso-moteur* qui, seul, est capable de créer à un moment donné, dans le système porte tout entier, une élévation de pression capable de provoquer la rupture des capillaires intestinaux déjà altérés. Ainsi considérées, les hémorragies que nous étudions rentrent dans la classe de celles que le professeur Renaut a appelées « neuropathiques ».

Cette théorie a été, pour la première fois, exposée d'une façon remarquable par Debove et Courtois-Suffit et reproduite dans la thèse d'Ehrhardt. Ces auteurs entrent dans des considérations physiologiques très intéressantes sur le mode d'action du nerf dépresseur de Cyon et Ludwig.

Cependant, cette théorie est incomplète, car les auteurs considèrent la congestion ainsi produite comme un phénomène absolument physiologique, provoquant une hémorragie, parce que le sang ne trouve plus dans le foie cirrhosé une place suffisante. Ils reviennent ainsi, par des voies indirectes, à la théorie mécanique.

Aussi Rendu essaya-t-il, dans la même séance de la Société des sciences médicales, de compléter la théorie de Debove en faisant de la vaso-dilatation portale un phénomène pathologique d'origine réflexe, dont le point de départ est l'irritation permanente qu'entretiennent les péritonites péri-hépatiques, péri-gastriques. D'après nous, cette explication ne peut pas être invoquée dans tous les cas et spécialement dans ceux où l'hémorragie n'a été précédée d'aucun phénomène douloureux. Inversement, il est de nombreux malades atteints de cirrhose et torturés par de douleurs atroces, qui n'ont jamais présenté d'hémorragies.

§ 4. *Rôle de la dyscrasie sanguine.* — Où faut-il donc chercher la cause de la congestion hémorragipare ?

On connaît mal les altérations du sang dans les diverses maladies. Mais, à l'aide du raisonnement, on peut certifier que la toxicité du sang est augmentée, en raison de l'hypertoxicité des urines qui est constante dans la cirrhose atrophique, quand un processus concomitant de néphrite interstitielle ne vient pas compliquer l'affection hépatique. Cette hypertoxicité sanguine est également une conséquence du trouble des fonctions hépatiques et particulièrement de la perte des fonctions d'arrêt pour les poisons d'origine digestive.

Enfin, nos deux dernières observations sont la preuve que les *hémorragies intestinales peuvent coïncider avec un état infectieux* puisque, dans les deux cas, on a constaté en même temps que l'hémorragie une élévation notable de la température.

Comment peut-on expliquer que cette hypertoxicité du sang, consécutive au trouble des fonctions du foie auquel

vient s'ajouter dans certains cas une infection quelconque puisse produire une hémorragie gastro-intestinale?

Mousseret et Gubler, trouvant déjà que la stase veineuse était insuffisante pour expliquer les gastro-entérorragies des cirrhoses, admettaient dans la majorité des cas que le facteur primordial de l'éruption sanguine devait être cherché dans une dyscrasie d'origine hépatique qui rendait le sang d'une fluidité telle qu'il pouvait facilement traverser les parois vasculaires. Cette conception est contraire à toutes les données actuelles de la pathologie générale des hémorragies. Il est certain, dit M. le professeur Renaut, que le sang est incapable d'ouvrir les vaisseaux qui le renferment par la simple action de ses éléments propres sur les parois vasculaires. L'exagération du processus diapédétique est elle-même subordonnée à des variations de vitesse et de tension intra-vasculaire.

Ici, nous trouvons l'occasion d'appliquer les résultats expérimentaux que nous nous avons exposés plus haut. Ils nous ont montré que *des toxines microbiennes en quantité assez faible, introduites dans le courant circulatoire, étaient capables, à elles seules, de provoquer des hémorragies gastro-intestinales*. L'étude de la pathogénie de ces hémorragies nous a fait invoquer deux circonstances hémorragipares principales : la vaso-dilatation et les altérations des petits vaisseaux.

Ainsi donc, si l'on peut considérer une dyscrasie sanguine comme la cause primordiale et essentielle des hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses, son rôle est indirect et elle agit en produisant, à la fois, un trouble du système nerveux et des lésions vasculaires. Elle concourt à produire les altérations des ramuscles portes

intestinaux par l'irritation que provoque l'élimination par cette muqueuse des produits toxiques que n'a pu détruire le foie malade.

Ces altérations des capillaires et des veinules sous-muqueuses de l'intestin auront pour conséquence la friabilité plus grande des parois. S'il survient alors une vaso-dilatation, on peut concevoir qu'au même instant un certain nombre de vaisseaux intestinaux pourront se rompre en produisant l'hémorragie.

Pour nous expliquer qu'à un moment donné, cette congestion active sera capable de déterminer ces ruptures vasculaires tandis qu'elle ne dépassera pas, le plus souvent, la limite d'élasticité des vaisseaux, *nous attachons une grande importance à nos deux dernières observations cliniques qui relatent la coïncidence d'un état fébrile avec chaque hémorragie gastro-intestinale.* Ces deux observations sont malheureusement les seules que nous ayons pu trouver, dans lesquelles il soit fait mention de la température. Mais il nous semble que cet état fébrile existait dans un grand nombre d'observations où il est noté une sensation de courbature et de malaise avant la production de l'hémorragie.

Cette coïncidence d'un état fébrile, signalée dans deux observations, fort probable dans beaucoup d'autres en raison des phénomènes subjectifs qui ont précédé les hématomés et les mélénas chez des cirrhotiques, nous paraît être un complément de démonstration très important de l'origine dyscrasique, soit infectieuse, soit toxique, de ces hémorragies.

CONCLUSIONS

I. Les hémorragies gastro-intestinales, dont une complication relativement rare des cirrhoses hépatiques, et surtout de la cirrhose atrophique. Elles peuvent survenir à toutes les périodes de la maladie, mais les observations semblent établir que c'est à la période de début et principalement avant l'apparition de l'ascite qu'elles sont les plus fréquentes.

II. Nous avons dans les expériences rapportées plus haut la démonstration qu'une faible quantité de toxines microbiennes introduite dans le sang est capable de déterminer en très peu de temps des hémorragies gastro-intestinales remarquables par leur abondance.

Deux conditions pathogéniques peuvent être invoquées pour expliquer la production de ces *gastroentérorragies expérimentales*, à savoir :

1° La production de lésions intestinales sous l'influence de l'élimination des toxines par cette muqueuse.

2° La vaso-dilatation du système porte consécutive à l'irritation directe ou réflexe des centres nerveux vasodilatateurs.

III. La condition primordiale et essentielle des *hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses hépatiques* est la *surcharge du sang en produits toxiques*, consécutive à la fois, à l'arrêt moins parfait des poisons d'origine digestive et à des infections diverses.

Vu, bon à imprimer,
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
TEISSIER.

Vu, bon et permis d'imprimer,
POUR LE RECTEUR, ET PAR DÉLÉGATION
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,
J. RAULIN.

Vu, bon à imprimer,
POUR LE DOYEN,
L'ASSESEUR,
LÉPINE

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Pour une partie de la bibliographie, consulter les thèses ci-dessous :

- Gubler. — Etablir la théorie la plus rationnelle de la cirrhose.
Thèse d'agrégation. Paris, 1853.
- Audibert. — Varices œsophagiennes dans la cirrhose. Th. Paris,
1874.
- Dussausay. — Idem. Th. Paris, 1877.
- Hanot. — Etude sur une forme de cirrhose atrophique du foie.
Th. Paris, 1875.
- Ahmed-Azmi. — Hémorragies dans la cirrhose. Th. Paris, 1874.
- Chautemps. — Idem. Thèse, Paris, 1875.
- Gaillard. — Idem. Th. Montpellier, 1887.
- Ehrhardt. — Idem. Th. Paris, 1891.
-

- Grasset. — Revue générale de clinique et de thérapeutique,
mai 1887.
- Cornil et Ranvier. — Anatomie pathologique, 2^e vol.
- Cornil. — Archives de physiologie, 1874.
- Kelsch et Vannebroucq. — Idem, septembre 1884.
- Frerichs. — Traité pratique des maladies du foie.
- Kiernan. — The anatomy and physiol. of liver.
- Sappey. — Bulletin de l'Académie de médecine, 8 mars 1859.
- Rendu. — Dictionnaire encycl. des sc. médic. Art. FOIE.
- J. Renaut. Idem. Art. HÉMORRAGIE.
- Ch. Bouchard. — Pathogénie des hémorragies. Th. d'ag., 1869.

- Trousseau. — Cliniques médicales.
Damaschino. — Maladies de l'intestin.
Bouveret. — Traité des maladies de l'estomac.
Jaccoud. — Pathologie interne.
Laveran et Teissier. — Manuel de pathologie interne et de clinique médicale.
Dieulafoy. — Pathologie interne, 1894.
Charcot. — Leçons sur les maladies du foie.
Debove et Courtois-Suffit. — Soc. médic. des hôpitaux, 17 octobre 1890.
Letulle. — Des varices œsophagiennes dans l'alcoolisme chronique. (Soc. médic. des hôpitaux, 18 octobre 1890.)
Hanot. — Rapports de l'intestin et du foie en pathologie. (Congrès de médecine interne, Bordeaux, 1895.)
J. Teissier. — Idem, Bordeaux, 1895.
Charrin. — Les poisons de l'organisme, 1895.
— Maladie pyocyannique, 1889.
— Traité de médecine de Charcot-Bouchard, 1^{er} vol.
Courmont, Doyon et Paviot. — Des lésions intestinales dans l'intoxication diphtéritique expérimentale aiguë. (Société de biologie, 2 février 1895). — (Archives de physiologie, 5 juillet 1895.)
J. Teissier et Guinard. — Lésions expérimentales du foie réalisées chez les animaux par injection intra-veineuse de toxines microbiennes (pneumobacilline et diphtérie principalement). — (Société de biologie, 27 juillet 1895.)
Guinard et J. Artaud. — Communications sur l'action physiologique des toxines microbiennes. (Soc. de biologie, 3 et 16 mars, 6 avril 1895.)
J. Artaud. — Action physiologique des toxines microbiennes.
Guinard. — Sur un cas d'entérorragie consécutive à l'injection de pneumobacilline. (Soc. des sc. méd. de Lyon, 20 mars 1895.)

